

## 光学活性アミノ酸を利用した革新的分子変換

尾野村 治

Innovative Molecular Transformations Using Optically Active  $\alpha$ -Amino Acids

Osamu ONOMURA

Department of Pharmaceutical Sciences, Graduate School of Biomedical Sciences, Nagasaki University,  
1-14 Bunkyo-machi, Nagasaki 852-8521, Japan

(Received July 31, 2002)

Some methods for innovative molecular transformations using optically active  $\alpha$ -amino acids have been exploited. 1) The non-Kolbe reaction of the *N*-benzoyloxazoline derivative **1** derived from L-serine gave the optically active *N,O*-acetal **2** when graphite was used as an anode material. This reaction represents the first example of “memory of chirality” in the carbenium ion chemistry. 2) The optically active pipecolic acid derivative **13**, prepared from L-lysine by using electrochemical oxidation, was cyclopropanated with high diastereoselectivity (96.6% de), and the product **14** was transformed into (2*S*,3*R*)-metanopipecolic acid (**7**). 3) An enantiomerically pure 1,2-dihydropyridine **23** was prepared from L-lysine using electrochemical oxidation as a key step and was utilized as a chiral diene synthon in the Diels–Alder reaction. That is, in the presence of  $\text{AlCl}_3$ , the Diels–Alder reaction between **23** and *N*-acryloyloxazolidinone **24** gave a cycloadduct with high stereoselectivity, which was converted to an optically active isoquinuclidine derivative **26** (96.8% ee). 4) The Hofmann rearrangement of the L-glutamine derivative **27** to the enantiomerically pure 2-aminobutyric acid derivative **28** was successfully achieved with an electrochemical method using a trifluoroethanol–MeCN solvent system. 5) Some types of *N*-formyl cyclic amine derivatives were found to be effective activators of trichlorosilane to reduce ketones and imines. Namely, the reduction of ketones and imines by trichlorosilane with a catalytic amount of L-proline derivatives **30** and **32** gave enantiomerically enriched *sec*-alcohols and amines, respectively, to some extent of optical yields.

**Key word**— $\alpha$ -amino acid; asymmetric synthesis; optically active; memory of chirality; trichlorosilane; catalytic activation

## 1. はじめに

光学活性化化合物の合成は現代有機合成化学の最も重要なトピックの1つであり、近年、不斉反応の開発に努力が注がれている。<sup>1)</sup> これら反応の光学活性源として $\alpha$ -アミノ酸は糖類と並んで安価であり、光学活性含窒素化合物の合成原料として古くから利用されてきたが、<sup>2)</sup> いまだ十分に利用されているとは言えない。もし $\alpha$ -アミノ酸を利用した従来にはない画期的な分子変換法が開拓されれば、また、その過程で光学活性が完全に保持されるならば、これまでにない構造の含窒素化合物を光学分割することなく得ることができる。そのような化合物はそれ自体、医薬品として重要であるだけでなく不斉合成

反応の新しい修飾基としても使える可能性がある。

このような観点から、われわれは光学活性アミノ酸を利用した新規分子変換法の研究を行ってきた。本稿ではそのいくつかを紹介させていただく。

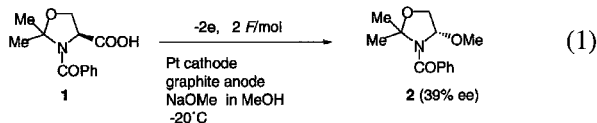
## 2. 光学活性アミノ酸を基質として利用した新規分子変換

**2-1. *N*-アシル- $\alpha$ -アミノ酸の電極酸化による光学活性 *N,O*-アセタールへの変換** 不斉合成の領域で「不斉記憶」に基づく光学活性化化合物の合成は近年大きな関心を集めている。<sup>3,4)</sup> 「不斉記憶」とは、本来は反応の進行と共に失われるべき原料化合物の不斉情報が反応中間体にある時間内保存される現象であり、これまでに反応中間体としてカルバニオン、<sup>5)</sup> 一重項ラジカル、<sup>6–8)</sup> 及びビラジカル<sup>9)</sup>を経由する「不斉記憶」が報告されている。一方、カルベニウムイオン中間体を経由する「不斉記憶」は、隣接基が関与する場合を除けば全く知られていなかった

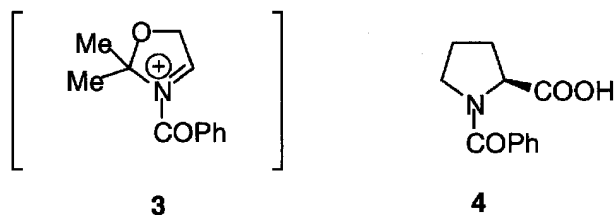
長崎大学大学院医歯薬学総合研究科 (〒852-8521 長崎市文教町 1-14)

\*本総説は、平成14年度日本薬学会九州支部学術奨励賞の受賞を記念して記述したものである。

た。そのような状況下、われわれは *N*-アシル- $\alpha$ -アミノ酸 **1** の電極脱炭酸メトキシ化反応（異常 Kolbe 反応）において光学活性 *N,O*-アセタール **2** が鏡像異性体過剰率（ee）39%で得られることを明らかにした（式 1）。<sup>10)</sup>



この反応は **1** の 2 電子酸化によって生じたアシルイミニウムイオン **3** へのメタノールの求核付加を経て進行する。この中間体 **3** が **1** の不斉情報を保存したため「不斉記憶」が起こったと考えられる。これがカルベニウムイオン中間体を経由する最初の「不斉記憶」である。<sup>10)</sup> この「不斉記憶」は陽極材質や基質構造に大きく依存し、陽極をグラファイトから白金などに換えると（Table 1）、また基質をプロリン誘導体 **4** にした場合にも全く「不斉記憶」は観察されなかった。さらにこの「不斉記憶」が立体反転を伴って起こっていることから、この「不斉記憶」が反応中間体とグラファイト陽極との相互作用によって起こることが示唆される。



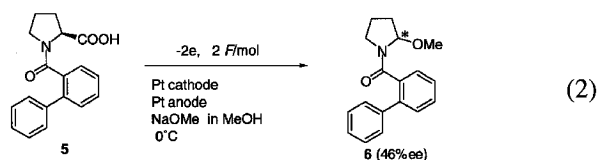
その後の研究により、プロリンでも窒素上のアシル基を嵩高くした基質 **5** の場合には「不斉記憶」が起

Table 1. The Non-Kolbe Reaction of **6**<sup>a, b)</sup>

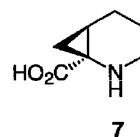
Entry	Anode	Base (equiv.) <sup>c)</sup>	Isolated yield (%) <sup>d)</sup> of <b>2</b>	ee (%) <sup>d)</sup> of <b>2</b>
1	Graphite	NaOMe (1.2)	69	39
2	Graphite	Et <sub>3</sub> N (0.3)	79	35
3	Graphite	Pyridine (1.2)	77	37
4	Glassy carbon	NaOMe (1.2)	51	0
5	Pt	NaOMe (1.2)	~100	0
6	Au	NaOMe (1.2)	45	0

a) Electrolysis of **1** (0.5 mmol) in MeOH (10 ml) was carried out -20 °C. b) Platinum plate (1 cm × 2 cm) cathode was used. c) Equiv. to **1**. d) Determined by HPLC analysis employing a Daicel Chiralpak AD.

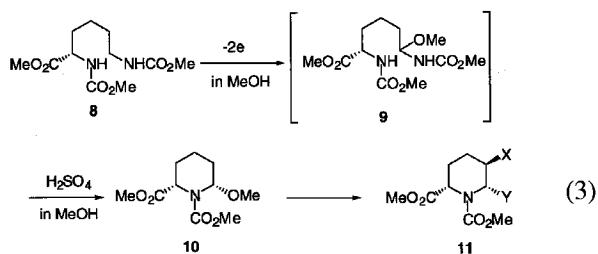
ることが分かった（式 2）。<sup>11)</sup> この場合、陽極材質として白金が優れていることから基質 **2** の「不斉記憶」とは異なる機構で進行していると推測される。



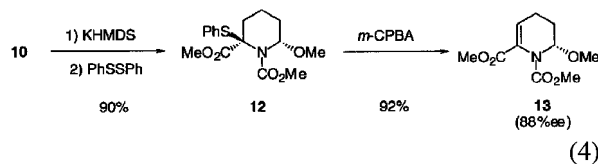
**2-2. 2,3-メタノピペコリン酸の合成** 光学活性メタノアミノ酸はその制限された構造に由来する興味ある特徴を有しており、酵素阻害剤として、また生体内反応機構解明のための研究材料として大変重要である。これまで非環状や 5 員環のメタノアミノ酸の様々な合成法が開発されているが、<sup>12)</sup> 2,3-メタノピペコリン酸 **7** の合成は 1 例しか知られていなかった。<sup>13)</sup>



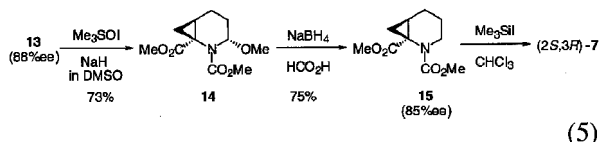
一方、これまでわれわれは安価な L-リジン誘導体 **8** を電極酸化によりピペコリン酸誘導体 **10** に変換する方法を開発し、<sup>14)</sup> **10** から種々の生理活性ピペリジンアルカロイドへの不斉合成に応用してきた（式 3）。<sup>15-17)</sup> これらはいずれも **10** の 2 位不斉を利用してジアステレオ選択的に 5 位、6 位に置換基を導入する方法であった。



一方、標的分子 **7** の不斉合成は **10** の 6 位不斉を利用すれば可能であると予想した。まず常法により **10** を不飽和化合物 **13** に変換した（式 4）。この結果、**10** の 6 位メトキシ基のジアステレオマー比は 94 対 6 であることが分かった。

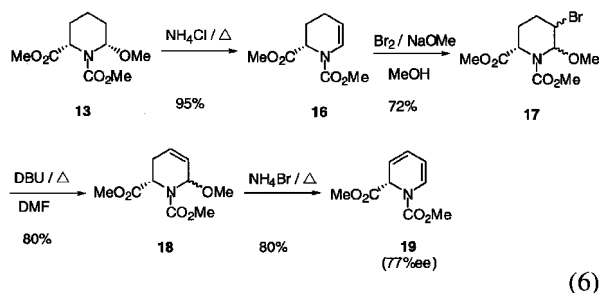


続いてシクロプロパン化, 6 位メトキシ基の還元, 脱保護により, **13** から 2,3-メタノピペコリン酸 **7** への変換を行った (式 5). 化合物 **15** の光学純度が 85% ee であったことからシクロプロパン化は高いジアステレオ選択性 (96.6% de) で進行したことが分かる.<sup>18)</sup>



**2-3. 光学活性 1,2-ジヒドロピリジンの創製と応用**  
イソキヌクリジン骨格はイボガイン, カサランチンなどの生理活性アルカロイドの構造に含まれる重要な骨格であり, その合成研究が活発に行われてきた.<sup>19-22)</sup> その多くは 1,2-ジヒドロピリジンとジエノフィルとの Diels-Alder 反応を用いるものであったが, この骨格を有する化合物を光学活性体として構築する簡便な方法は知られていなかった.

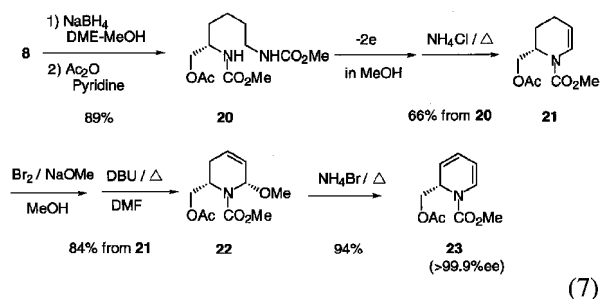
われわれは光学活性 1,2-ジヒドロピリジンの合成法を開発することがこの骨格構築のための最も有効な手段となると考えた. まず, 上述のピペコリン酸誘導体 **10** から式 6 に示した方法で光学活性 1,2-ジヒドロピリジン **19** を合成したが, その光学純度は 77% ee であり部分的にラセミ化が起きていた.<sup>23)</sup>



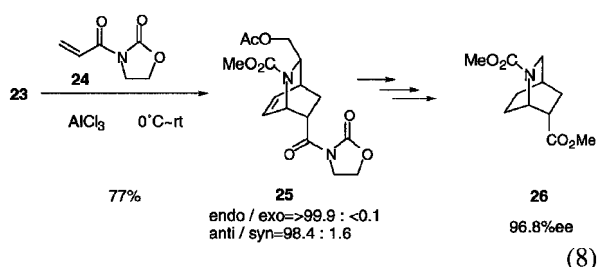
このラセミ化は **19** の 2 位エステル基の電子吸引性が原因で起こると考え, L-リジン誘導体 **8** からアセトキシメチル基を有する化合物 **20** を合成し, **20** のジヒドロピリジン **23** への変換を検討した.

化合物 **20** から **23** へは電極反応を鍵反応として効率的に変換でき, その反応過程でラセミ化は起こっていなかった (式 7).

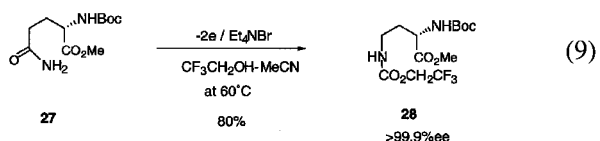
この **23** とアクリロイルアミド誘導体 **24** との Diels-Alder 反応を  $\text{AlCl}_3$  存在下に行うと, 高い選



択性でイソキヌクリジン骨格を持つ **25** の anti-endo 体を合成できた. 常法により **25** はムスカリン作動薬の前駆体 **26** に誘導できた (式 8).<sup>24)</sup>



**2-4. グルタミン誘導体の電解ホフマン転位による 2,4-ジアミノ酪酸の効率的合成**  
L-グルタミンの Hofmann 転位生成物である 2,4-ジアミノ酪酸は生理活性ペプチドのパーツとして重要な化合物であるが, 古典的な Hofmann 転位では反応条件が強塩基性であるため収率良く合成することはできなかった.<sup>25,26)</sup> われわれは適度な酸性を有するトリフルオロエタノールがこの反応の溶媒として適当であると考え,<sup>27)</sup> この溶媒中での L-グルタミン誘導体 **27** の電解 Hofmann 転位反応を検討した. 反応条件を精査した結果, 古典的な Hofmann 転位では 10% しか得られなかった 2,4-ジアミノ酪酸誘導体 **28** を光学純度を損なうことなく良好な収率で合成できた (式 9).<sup>28)</sup>



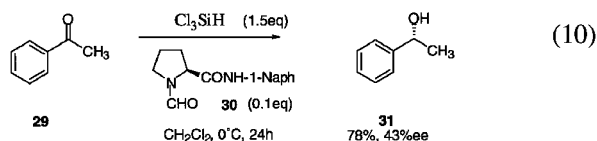
**3. プロリン誘導体によるトリクロロシランの触媒的活性化**

トリクロロシラン ( $\text{Cl}_3\text{SiH}$ ) は, 半導体用高純度シリコンやシランカップリング剤の原料として極めて重要なケイ素化合物である.<sup>29)</sup> またその経済性と

物性に由来する操作性の良さや、反応後の廃棄物処理の問題も少ないという利点が着目され、不斉配位子 BINAP<sup>30)</sup> や水田用除草剤テニクロール<sup>31)</sup> の工業生産に利用されている。しかし、ケトンなどのカルボニル化合物に対する反応性は低く、これまでこれら化合物のアルコールへの還元には適応できなかった。

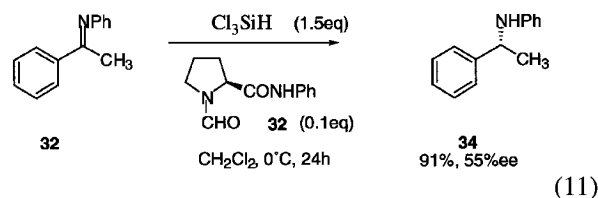
われわれはケイ素の物理的性質のうち、電気的に陽性であること、五配位・六配位中間体を取りやすいこと、Si-Cl の結合解離エネルギーはかなり強いが Si-O に比べると弱いという 3 つの性質に着目し、<sup>32,33)</sup> Lewis 塩基性を有する適当な有機分子を活性化剤として添加すればトリクロロシランをカルボニル化合物の還元を利用できるのではないかと考えた (Fig. 1)。

問題は活性化剤の構造の選択であったが、試行錯誤の末、*N*-ホルミル環状アミン類にたどりついた。この活性化剤は触媒量でトリクロロシランを活性化し、温和な条件下にケトン **29** が還元されることを見出した。さらに活性化剤として *L*-プロリン誘導体 **30** を用いた場合、反応が加速されるだけでなく、中程度の選択性で光学活性アルコール **31** が得られることも分かった (式 10)。<sup>34)</sup>



この還元剤は汎用的な還元剤であるナトリウムボ

ロハイドライドなどに比べて基質選択性が非常に高く、ケトンとイミンを競争的に還元を行うと高いイミン選択性を示した。またイミン **32** をまずまずの不斉収率で **34** に還元できた (式 11)。<sup>35)</sup>



### おわりに

以上述べてきた研究の内、アシルイミニウムイオンを経由する不斉記憶、有機分子によるトリクロロシランの触媒的活性化はともに初めての成功例であるが、その研究は緒についたばかりである。そのため不斉収率は現段階では満足のいくものではないが、今後不斉収率向上に向けて研究を展開していく予定である。

また拙文により、鍵反応としての電極酸化、還元剤としてのトリクロロシランの有用性を多くの有機合成化学者に理解していただければ幸いである。

**謝辞** 本論文で紹介させていただいた研究は長崎大学薬学部（現大学院医歯薬学総合研究科）医薬品合成化学研究室において行われたものであり、ご指導賜りました松村功啓教授、並びに共同研究者の皆様には厚くお礼申し上げます。なお、本研究の一部は日本学術振興会科学研究費補助金によって行われたものであり、併せて感謝いたします。

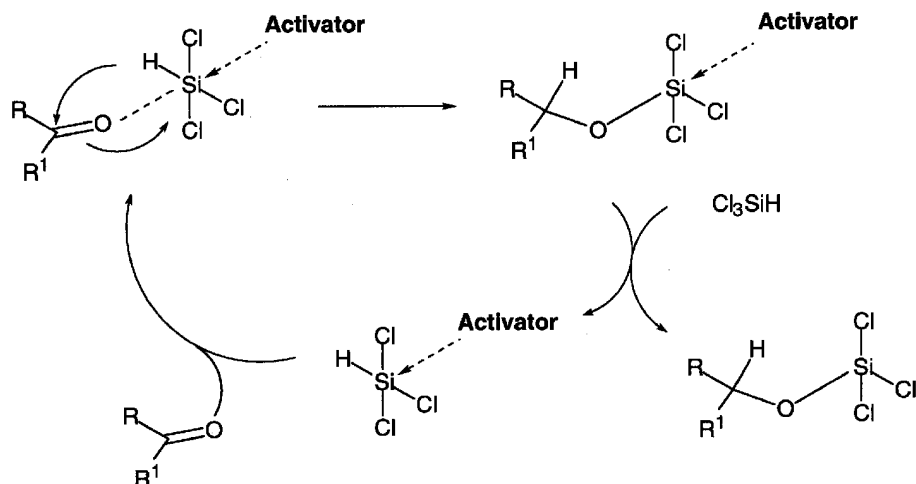


Fig. 1. Catalytic Activation of  $\text{Cl}_3\text{SiH}$

## REFERENCES

- 1) Ojima I., "Catalytic Asymmetric Synthesis," VCH, New York, 1993, 2000.
- 2) Coppola G. M., Schuster H. F., "Asymmetric Synthesis, Construction of Chiral Molecules Using Amino Acids," John Wiley & Sons, Inc., New York, 1986.
- 3) Seebach D., Sting A. R., Hoffmann M., *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **35**, 2708–2748 (1996).
- 4) Fuji K., Kawabata T., *Chem. Eur. J.*, **4**, 373–376 (1998).
- 5) Kawabata T., Chen J., Suzuki H., Nagase Y., Kinoshita T., Chancharunee S., Fuji K., *Org. Lett.*, **2**, 3883–3885 (2000).
- 6) Sauer S., Schumacher A., Barbosa F., Giese B., *Tetrahedron Lett.*, **39**, 3685–3688 (1998).
- 7) Schmalz H. G., de Koning C. B., Bernicke D., Siegel S., Pflettinger A., *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **38**, 1623–1623 (2001).
- 8) Giese B., Wettstein P., Stahelin C., Barbosa F., Neuburger M., Zehnder M., Wessig P., *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **38**, 2586–2587 (1999).
- 9) Griesbeck A. G., Kramer W., Lex J., *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **40**, 577–579 (2001).
- 10) Matsumura Y., Shirakawa Y., Satoh Y., Umino M., Tanaka T., Maki T., Onomura O., *Org. Lett.*, **2**, 1689–1691 (2000).
- 11) Matsumura Y., Tanaka T., Wanyoike G. N., Maki T., Onomura O., *J. Electroanal. Chem.*, **507**, 71–74 (2001).
- 12) Burgess K., Ho K.-K., Moye-Sherman D., *Synlett*, 575–583 (1994).
- 13) Hercouet A., Bessières B., Le Corre M., Toupet L., *Tetrahedron Lett.*, **26**, 4259–4532 (1996).
- 14) Shono T., Matsumura Y., Inoue K., *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1169–1171 (1983).
- 15) Shono T., Matsumura Y., Tsubata K., Uchida K., *J. Org. Chem.*, **51**, 2590–2592 (1986).
- 16) Shono T., Matsumura Y., Onomura O., Sato M., *J. Org. Chem.*, **53**, 4118–4121 (1986).
- 17) Matsumura Y., Kinoshita T., Yanagihara Y., Kanemoto N., Watanabe M., *Tetrahedron Lett.*, **37**, 8395–8398 (1996).
- 18) Matsumura Y., Inoue M., Nakamura Y., Talib I. L., Maki T., Onomura O., *Tetrahedron Lett.*, **41**, 4619–4622 (2000).
- 19) Raucher S., Lawrence R. F., *Tetrahedron Lett.*, **24**, 2927–2930 (1983).
- 20) Raucher S., Bray B. L., Lawrence R. F., *J. Am. Chem. Soc.*, **109**, 442–446 (1987).
- 21) Szántay C., Bölcskei H., G  cs-Baitz E., *Tetrahedron*, **46**, 1711–1732 (1990).
- 22) Reding M. T., Fukuyama T., *Org. Lett.*, **1**, 973–976 (1990).
- 23) Shono T., Matsumura Y., Onomura O., Yamada Y., *Tetrahedron Lett.*, **28**, 4073–4074 (1987).
- 24) Matsumura Y., Nakamura Y., Maki T., Onomura O., *Tetrahedron Lett.*, **41**, 7685–7689 (2000).
- 25) H.-Kabab S., Lavrador K., Bazureau J. P., Hamelin J., *Synth. Commun.*, **25**, 2223–2235 (1995).
- 26) Imperiali B., Shannon K. L., Unno M., Rickert K. W., *J. Am. Chem. Soc.*, **114**, 7944–7945 (1992).
- 27) Matsumura Y., Sato Y., Maki T., Onomura O., *Electrochimica Acta*, **45**, 3011–3020 (2000).
- 28) Matsumura Y., Sato Y., Shirai K., Onomura O., Maki T., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 2057–2060 (1999).
- 29) Iwasaki F., Oda H., *J. Syn. Org. Chem., Jpn.*, **59**, 1005–1007 (2001).
- 30) Akutagawa S., *J. Synth. Org. Chem. Jpn.*, **44**, 513–518 (1986).
- 31) Okamoto H., Kato S., *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **64**, 2128–2130 (1991).
- 32) Chult C., Corrlu R. J. P., Reye C., Young J. C., *Chem. Rev.*, **93**, 1371–1448 (1993).
- 33) Nakajima M., *J. Syn. Org. Chem., Jpn.*, **58**, 839–847 (2000).
- 34) Iwasaki F., Onomura O., Mishima K., Maki T., Matsumura Y., *Tetrahedron Lett.*, **40**, 7507–7511 (1999).
- 35) Iwasaki F., Onomura O., Mishima K., Kanematsu T., Maki T., Matsumura Y., *Tetrahedron Lett.*, **42**, 2525–2527 (2001).